Faut-il encore prescrire de l'aspirine aux femmes enceintes ?

● *M. Beaufils**

À cette question, on peut répondre : "oui, mais". "Oui" parce qu'aucune donnée convaincante n'est venue infirmer les publications montrant l'efficacité de ce traitement, et parce que les méta-analyses persistent à l'estimer efficace. "Mais" parce que, d'étude en étude, il s'est confirmé que l'aspirine ne saurait être une panacée, efficace chez tout le monde et dans tous les cas. Pour certains, ce "oui" et ce "mais" sont contradictoires, car si un traitement n'est pas efficace toujours et partout, c'est qu'il n'est pas efficace. La réalité est sans doute que ce traitement a d'une part des indications électives et d'autre part un mode d'emploi qui ne laisse pas place à une absolue fantaisie.

LES BASES THÉORIQUES

La pré-éclampsie est une maladie de la placentation, et une maladie bien plus précoce que la clinique ne le laisserait supposer. Les études expérimentales, remarquablement concordantes, ont établi que c'est une insuffisance placentaire qui est responsable de l'hypertension, et non l'inverse.

Dans les années 70, cette ischémie placentaire a été clairement rapportée à un défaut de la seconde invasion trophoblastique des artères spiralées du myomètre *(1)*. Cette colonisation, qui survient vers la fin du premier trimestre, apporte les changements anatomiques et physiologiques qui permettent la dilatation passive de ces vaisseaux, nécessaire au bon déroulement de la grossesse. Si l'invasion trophoblastique est absente ou incomplète, il en résulte un débit insuffisant, une ischémie du placenta, et, plus tard, une pré-éclampsie.

On avait à l'époque un peu sous-estimé la première vague d'invasion trophoblastique, bien plus précoce. Son importance cruciale est maintenant mieux connue, et sa prise en compte pourrait bien modifier nos schémas de traitement préventif.

Les conséquences de l'ischémie placentaire peuvent dans l'ensemble être regroupées dans un tronc commun, qui est celui d'une *dysfonction endothéliale systémique*, expliquant la vasoconstriction, l'activation de l'hémostase, l'apparition de mitogènes, etc. *(2)*.

Lorsque s'ouvre la scène clinique, on est donc en présence d'un placenta dont l'irrigation est déficiente depuis longtemps, n'assurant des échanges que de qualité insuffisante, et libérant dans la circulation un nombre excessif de cellules trophoblastiques nécrosées, qui sont probablement responsables de la dysfonction endothéliale.

* *Service de médecine interne A, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris.*
© La Lettre du Cardiologue.

Face à cette situation, un traitement antihypertenseur est une réaction simpliste, qui n'a guère comme effet que de baisser la pression de perfusion d'un placenta dont la résistance vasculaire est déjà trop élevée. Il ne faut pas s'étonner qu'il en résulte une altération supplémentaire du débit dans ce placenta. Ce contexte physiopathologique fait que nous sommes condamnés à agir très tôt (bien avant le début clinique de la maladie), et à agir aussi en amont que possible. Tel a été le pari de l'aspirine.

LES ÉTUDES CONTRÔLÉES

La première remonte à 1985 *(3)*, et cinq autres ont suivi en quelques années (références dans *4*). Ces études portaient sur des effectifs relativement modestes (ce qui leur est aujourd'hui reproché), mais elles avaient le mérite de s'adresser à une population bien ciblée et réellement "à haut risque". En atteste une incidence de pré-éclampsie grave dans le groupe témoin allant de 11 à 35 %. Toutes ces études ont montré un effet préventif spectaculaire de l'aspirine. Ces résultats ont suscité l'enthousiasme, et un engouement que chacun garde en mémoire. L'idée que l'aspirine résolvait tous les problèmes et la perfide suggestion qu'en donnant un peu d'aspirine à toutes les femmes enceintes l'on ferait disparaître la pré-éclampsie étaient à vrai dire d'une grande naïveté. Cette idée a été autant défendue par les exégètes qu'elle a été combattue par ceux qui avaient réalisé les essais. Et c'est très logiquement qu'il a fallu déchanter.

Deux larges études américaines *(5, 6)*, publiées en 1993, ont encore donné des résultats positifs. Elles ont concerné une population homogène de primipares non sélectionnées (mais avec un risque de base de 6 à 7 %, bien supérieur à ce qu'il est en France). L'une de ces études a même montré, dans une analyse par sous-groupes, une réduction de 50 % de l'incidence de la pré-éclampsie, rejoignant alors les études antérieures, pour les patientes dont la pression artérielle systolique était de 120 à 134 mmHg à l'inclusion.

Est venu alors le temps des études multicentriques géantes, qui ont sacrifié au culte des effectifs inflationnistes, au détriment de toute homogénéité. Les effectifs ont frôlé les 10 000 patientes dans CLASP[1] *(7)*, avec des critères d'inclusion particulièrement flous et même une contre-sélection permettant d'exclure de la randomisation les patientes jugées vraiment à risque. Le terme d'inclusion a été de 12 à 32 semaines, et les doses d'aspirine utilisées ont encore baissé. Ces études n'ont pas montré d'effet significatif de l'aspirine, mais le pronostic était déjà excellent dans le groupe témoin. Le balancier a alors

changé de côté, et ceux même qui affichaient un enthousiasme déraisonnable quelques années auparavant ont désormais admis et clamé l'inefficacité totale de ce traitement.

Une étude multicentrique toute récente accroît encore l'embarras *(8)*. Elle a porté sur 2 539 femmes considérées comme étant à haut risque : soit hypertendues chroniques, soit diabétiques (ou les deux), soit porteuses d'une grossesse gémellaire, soit, enfin, en raison d'un antécédent de pré-éclampsie. L'inclusion s'est faite, à nouveau, "entre 12 et 32 semaines". L'incidence de la pré-éclampsie a été de 20 % dans la série témoin, curieusement identique entre ces quatre groupes, dont tout laisserait penser qu'ils sont complètement différents. Cette étude a, elle aussi, été négative. De l'inévitable méta-analyse l'accompagnant, les auteurs concluent que l'effet de l'aspirine est malgré tout encore significatif, mais quantitativement trop peu important pour justifier son usage. Curieusement, du reste, les auteurs de cette dernière étude sont les mêmes qui avaient antérieurement publié les études positives chez les primipares non sélectionnées *(5, 6)*. La raison de cette inversion des résultats n'est pas abordée dans la discussion de l'article.
Nous ne nous étendrons pas sur quelques autres études, de plus petit calibre tant en effectifs qu'en conception, dont l'analyse n'apporterait rien de plus.

PROBLÈMES DE DÉFINITION

La littérature consacrée à la pré-éclampsie fait apparaître une extraordinaire diversité des définitions de cette affection. Les premières études sur l'aspirine ont privilégié ce qu'on appellerait aujourd'hui pré-éclampsie "grave", c'est-à-dire associant une hypertension très sévère et une protéinurie massive, situation qui a le mérite d'être bien connue de tout clinicien, et dont les implications pronostiques sont sans ambiguïté. L'étude CLASP (de même que ses copies conformes) a retenu des hypertensions très modestes, et la protéinurie était définie par une seule "croix" à la bandelette. Sa négativité tient pour une part au choix d'un intervalle de confiance à 99 % dans l'analyse des sous-groupes, l'effet étant significatif pour un traitement avant 20 semaines avec un intervalle de confiance à 95 %. Une étude ancillaire de CLASP a au reste montré une absence de prévention de la pré-éclampsie, mais une prévention significative et importante de la pré-éclampsie "sévère". Ainsi, une simple question de définition change aisément du tout au tout les résultats d'une étude. Dans l'étude récente de Caritis et coll. *(8)*, on trouve une définition différente par groupe suivant que la patiente était ou non hypertendue et/ou protéinurique à l'inclusion, et parfois c'est une thrombopénie qui est utilisée comme critère diagnostique.
Dès lors, les résultats d'études différentes ne peuvent être comparés, et pourront l'être de moins en moins. La stratégie de méta-analyse en deviendra de plus en plus critiquable.

ASPIRINE : MODE D'EMPLOI

Dans l'ensemble, les études qui ont donné des résultats positifs ont utilisé un traitement plus précoce et des doses d'aspirine plus élevées que les autres. Ce point n'est sans doute pas indifférent. Wang et coll. *(9)* ont montré qu'une dose d'aspirine inférieure à 100 mg pouvait être insuffisante pour inhiber le thromboxane sur le versant fœtal du placenta. Hauth et coll. *(10)* ont montré que le succès du traitement était tributaire de l'inhibition effective du thromboxane (las, dans un ultime papier, ils ont trouvé exactement le contraire à propos de l'étude suivante !).
Dumont et coll. *(11)* ont analysé rétrospectivement une série de patientes ayant reçu de l'aspirine durant la grossesse, pour tenter de dégager des facteurs associés au succès ou à l'échec de ce traitement. Parmi les nombreux paramètres pris en compte, deux facteurs indépendants ont été associés au succès du traitement : d'une part sa précocité (le point de "cut off" se situant à 17 semaines d'aménorrhée), et d'autre part un allongement de deux minutes ou plus du temps de saignement. Ces données suggèrent donc fortement que, pour être actif, ce traitement doit être appliqué tôt, et qu'il existe d'autre part une réponse biologique à l'aspirine, variable mais essentielle à son activité clinique.
Si l'on garde en mémoire le caractère précoce (16-18 semaines) de la seconde invasion trophoblastique dans laquelle semble se jouer la partie, ce critère de temps a le mérite d'une parfaite logique. La moindre efficacité des traitements tardifs rejoint l'inefficacité régulièrement montrée de l'aspirine si elle est instaurée après le début clinique de la pré-éclampsie.

MÉTA-ANALYSES

Au fil des méta-analyses publiées, le résultat qualitatif n'a pas changé : l'effet préventif de l'aspirine reste significatif. Néanmoins, l'adjonction de larges études négatives en a évidemment réduit l'impact quantitatif. Cette positivité persistante en dépit des lourdes cohortes récentes montre à tout le moins que l'aspirine a la vie dure. Une méta-analyse publiée récemment par Leitich et coll. *(12)* a quelque peu approfondi les résultats bruts. Globalement, cette analyse montre que l'aspirine est efficace sur le retard de croissance fœtale, mais que cette efficacité n'atteint pas le seuil de significativité pour la mortalité in utero, ce qui ressortait de nombreuses études précédentes. L'originalité de ce travail est d'avoir séparé les études suivant le terme de début du traitement et la dose d'aspirine utilisée. L'odds-ratio passe, pour le retard de croissance, de 0,82 (toutes études) à 0,35 si le traitement est débuté avant 17 semaines. De même, il atteint 0,36 (IC 95 % : 0,22-0,59) pour le retard de croissance fœtale et 0,40 (0,16-0,97) pour la mortalité périnatale chez les femmes recevant 100 à 150 mg d'aspirine (contre 0,87 et 0,90 respectivement pour les doses inférieures).
Reste à savoir si la méta-analyse est la bonne stratégie face à des études aussi hétérogènes, comme nous l'avons vu. Il est permis d'en douter.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les plus récents essais de prévention de la pré-éclampsie par l'aspirine ont donc jeté le doute. Les principales raisons invoquées par les auteurs pour expliquer les discordances avec les essais antérieurs sont de deux ordres : d'une part les études qualifiées, avec quelque mépris, de *"small studies"* seraient bien moins puissantes que les *"large trials"* qui auraient enfin résolu le problème. D'autre part, il pourrait y avoir un biais de publication, les *"small trials"* à résultats négatifs n'étant pas

.../...

.../...

publiés. Cette argumentation est un peu courte. Elle fait fi de problèmes majeurs d'homogénéité des grandes études multicentriques, des bizarreries de définitions qui faussent le recrutement et les critères de jugement, et même de leurs contradictions internes, mentionnées plus haut.

Le terme d'administration du traitement (très laxiste dans les dernières études) est un autre déterminant important, et la posologie utilisée (60 mg dans ces mêmes études) pourrait également être insuffisante.

Le débat reste donc ouvert. Les premières études nous ont appris que, chez un certain type de patientes, ce traitement pouvait être d'une utilité considérable. CLASP et les études suivantes montrent clairement qu'il ne sert à rien de donner de l'aspirine à toutes les femmes enceintes (ce que les premiers auteurs n'avaient cessé de clamer). Une seule chose nous paraît certaine : on ne résoudra pas ce problème en recrutant encore des milliers de femmes aux caractéristiques mal définies pour les inclure, "entre 12 et 32 semaines", dans un nouvel essai géant, avec 60 mg d'aspirine et des critères de jugement fantaisistes, bien que tous qualifiés de "pré-éclampsie". Le temps devrait être plutôt à la réalisation d'essais très ciblés, de type explicatif, qui permettraient de savoir non pas qui a raison, mais à qui l'aspirine peut ou non rendre service. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. *Khong T.Y., De Wolf F., Robertson W.B., Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational-age infants. Br J Obstet Gynaecol 1986 ; 93 : 1049-59.*
2. *Roberts J.M., Redman C.W.G. Pre-eclampsia : more than pregnancy-induced hypertension. Lancet 1993 ; 341 : 1447-51.*
3. *Beaufils M., Uzan S., Donsimoni R., Colau J.C. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. Lancet 1985 ; 1 : 840-2.*
4. *Dekker G.A., Sibai B.M. Low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms and clinical trials. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 214-27.*
5. *Sibai B.M., Caritis S.N., Thom E., Klebanoff M., McNellis D., Rocco L. et coll. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1213-8.*
6. *Hauth J.C., Goldenberg R.L., Parker R., Philips J.B., Copper R.L., DuBard M.B., Cutter G.R. Low-dose aspirin to prevent pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 1083-93.*
7. *CLASP Collaborative group. CLASP : a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9 364 pregnant women. Lancet 1994 ; 343 : 619-29.*
8. *Caritis S., Sibai B., Hauth J., Lindheimer M.D., Klebanoff M., Thom E. et coll. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in woment at high risk. N Engl J Med 1998 ; 338 : 701-5.*
9. *Wang Y., Walsh S.W., Romney A. Some doses of low-dose aspirin therapy may be too low to inhibit placental thromboxane and vasoconstriction. In : 10th World Congress of ISSHP. Seattle, 4-8 août 1996 (Abstr. 210).*
10. *Hauth J.C., Goldenberg E.L., Parker C.R. Jr, Copper R.L., Cutter G.R. Maternal serum thromboxane B2 reduction versus pregnancy outcome in a low-dose aspirin trial. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 173 : 578-84.*
11. *Dumont A., Flahaut A., Beaufils M., Verdy E., Uzan S. Effect of aspirin in pregnant women is dependent on bleeding time increase. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 135-40.*
12. *Leitich H., Egarter C., Husslein P., Kaider A., Schemper M. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynaecol 1997 ; 104 : 450-9.*

ABONNEZ-VOUS !

À découper ou à photocopier

Merci d'écrire nom et adresse en lettres majuscules

❑ Collectivité .....

à l'attention de .....

❑ Particulier ou étudiant

Dr, M., Mme, Mlle .....

Prénom .....

Pratique : ❑ hospitalière ❑ libérale ❑ autre .....

Adresse.....

.....

Code postal .....

Ville .....

Pays.....

Tél. .....

Avez-vous une adresse E-mail : oui ❑ non ❑

Sinon, êtes-vous intéressé(e) par une adresse E-mail : oui ❑ non ❑

Merci de joindre votre dernière étiquette-adresse en cas de réabonnement, changement d'adresse ou demande de renseignements.

Tarifs 1999

FRANCE / DOM-TOM / Europe

❑ 580 F collectivités (88,42 €)

❑ 460 F particuliers (70,12 €)

❑ 290 F étudiants (44,21 €)
joindre la photocopie de la carte

ÉTRANGER (autre qu'Europe)

❑ 700 F collectivités (127 $)

❑ 580 F particuliers (105 $)

❑ 410 F étudiants (75 $)

POUR RECEVOIR LA RELIURE

❑ 70 F avec un abonnement ou un réabonnement (10,67 €, 13 $)

❑ 140 F par reliure supplémentaire *(franco de port et d'emballage)* (21,34 €, 26 $)

MODE DE PAIEMENT

❑ par carte Visa N° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
ou Eurocard Mastercard

Signature : Date d'expiration |_|_|_|_|

❑ par virement bancaire à réception de facture *(réservé aux collectivités)*

❑ par chèque *(à établir à l'ordre de La Lettre du Gynécologue)*

EDIMARK - 62-64, rue Jean-Jaurès - 92800 Puteaux

Tél. : 01 41 45 80 00 - Fax : 01 41 45 80 25 - E-mail : contact@edimark.fr

Votre abonnement prendra effet dans un délai de 3 à 6 semaines à réception de votre ordre.
Un justificatif de votre règlement vous sera adressé quelques semaines après son enregistrement.

LG 247

1 abonnement = 19 revues "on line"